



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Factores que favorecen e impiden la absorción
del hierro. Hemocromatosis**

Autor: Patricia Fernández-Mellado Gómez

Tutor: Prof. Doctor Jose González

Jiménez Convocatoria: 15 Febrero 2018

Introducción

ⁱEl hierro es un biometal esencial para todos los organismos vivos. En disoluciones acuosas, podemos encontrarlo en dos estados de oxidación estables: Fe^{2+} (ferroso) y Fe^{3+} (férico); propiedad que le permite participar como cofactor en multitud de procesos biológicos entre los que encontramos: el transporte de oxígeno en sangre (hemoglobina), la síntesis del ADN, las reacciones redox y el metabolismo energético.ⁱⁱ El hierro en el organismo se encuentra distribuido en distintas formas:

70% como hierro funcional:

- a. 65 % Eritrocitos
- b. 4 % Tisular: Mioglobinas
- c. 1 % Enzimas dependientes del hierro: esenciales para la función de las mitocondrias y que controlan la oxidación intracelular (citocromos, oxidasas del citocromo, catalasas, peroxidasas).

0'1% como hierro de transporte formando parte de la transferrina; que normalmente se encuentra saturada en un 1/3 por hierro.

30% como hierro de depósito:

- a. Ferritina (2/3) como principal forma de depósito de las células
- b. Hemosiderina (1/3)
- c. Hemoglobina: transporta el oxígeno a las células

En condiciones fisiológicas, el hierro se encuentra asociado a una proteína ya que de forma aislada es potencialmente tóxico. Esta toxicidad se debe a que la forma ferrosa (Fe^{2+}), en exceso, reacciona con el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), subproducto del metabolismo celular, catalizando la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) que causan daño celular oxidativo al interactuar con las principales biomoléculas del organismo.ⁱⁱⁱ

^{iv}Es por ello que el cuerpo humano ha desarrollado procesos para regular la cantidad de hierro absorbido de acuerdo a las necesidades del mismo, a fin de evitar los efectos adversos de la sobrecarga de hierro. A pesar de estos procesos, la sobrecarga de hierro aún puede ocurrir.

Por ejemplo, la ingestión de grandes cantidades de hierro suplementario puede dañar el revestimiento intestinal, causando una mayor absorción de hierro en el organismo. Las transfusiones de sangre repetidas y algunas mutaciones genéticas también están asociadas con la sobrecarga de hierro, como es el caso de la hemocromatosis hereditaria (HH) de la que hablaremos más adelante, pues es el objetivo de este trabajo.

En general, los efectos perjudiciales de la sobrecarga de hierro comienzan a manifestarse cuando el exceso de hierro en la sangre empieza a depositarse en los tejidos, al saturarse las transferrinas disponibles. Grandes cantidades de hierro lábil en la circulación pueden dañar el hígado, el corazón y otros órganos metabólicamente activos. Por lo tanto, la quelación del hierro es importante para controlar a los pacientes con sobrecarga de hierro, y devolver los niveles de hierro a niveles normales puede ayudar a mejorar los efectos secundarios asociados

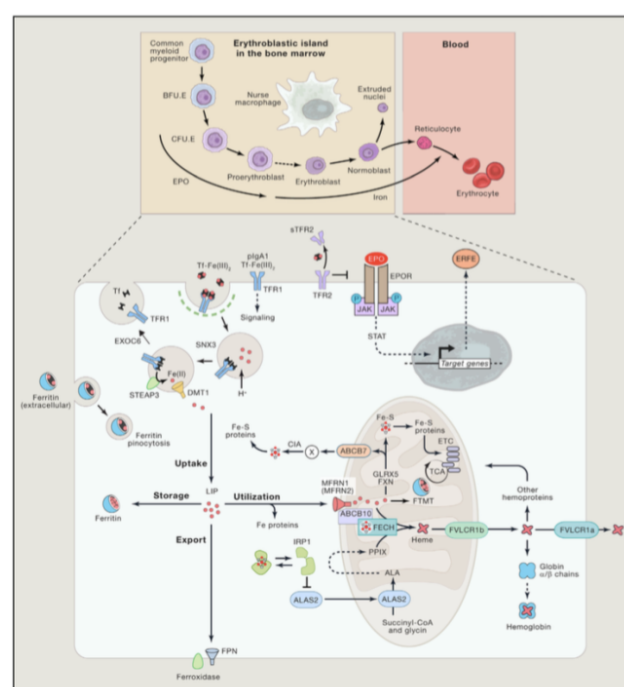
Dado que nuestro organismo no excreta activamente el hierro, el control de la absorción, concentración y equilibrio del metabolismo del hierro son cruciales para la homeostasis del mismo.

Tal y como hemos visto anteriormente, el 65% del hierro funcional se encuentra a nivel de los eritrocitos; la adquisición de hierro en estas células depende de la endocitosis de la transferrina diferérica (Tf-Fe^{3+})₂ a través del receptor de transferrina (TFR1).

La transferrina (Tf) es una glucoproteína con dos sitios de alta afinidad para Fe^{3+} que hace que el metal sea biodisponible en la circulación, al mismo tiempo que evita la formación de radicales tóxicos y limita el acceso al hierro a los patógenos invasores, que también requieren hierro.

En individuos sanos, Tf está saturado al 30% con hierro. Aunque el Tf-diférrico (Tf-Fe^{3+})₂ puede ser utilizado como fuente de hierro por la mayoría de las células, su principal destino es la médula eritroide.

El ambiente ácido en el endosoma temprano promueve la liberación de hierro. El complejo Apo-Tf / TFR1 regresa a la superficie de la célula, donde la apo-Tf se disocia. El reciclaje de Tf y TFR1 es crucial tanto para la absorción óptima de hierro, como para la producción



correcta de hemoglobina y requiere SNX3 (sortin nexin 3) y EXOC6 (complejo de exocistos componente 6).

El conjunto de hierro lábil, metabólicamente activo, se utiliza directamente para la incorporación en proteínas de hierro o se transporta a las mitocondrias, donde el hierro se inserta en la protoporfirina IX (PPIX) por ferroquelatasa (FECH) para producir hemo. El hemo se exporta fuera de la mitocondria para su incorporación a hemoproteínas, principalmente hemoglobina,

El hierro también participa en la síntesis de clúster de Fe-S, que es una proteína que desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo del hierro. Por ejemplo, en condiciones de deficiencia de hierro, la proteína reguladora de hierro 1 (IRP1) está desprovista de un grupo Fe-S e inhibe la traducción de ALAS2, que es la primera enzima y la limitante de la velocidad de la biogénesis del hemo, evitando a su vez la acumulación de hemo tóxicos intermedios.

^vLa absorción de la cantidad de hierro ingerida está limitada por el tipo de hierro que compone al alimento. Existen dos formas de hierro en los alimentos: el hemínico y el no hemínico, siendo el primero el que permite una mayor absorción.^{vi}

El hierro hemínico se encuentra regularmente en una dieta estándar entre 10 y 20%, mientras que el no hemínico se encuentra en proporciones mayores (80 a 90%). A pesar de esto, el grupo hemo alcanza más de 50% de absorción; mientras que el hierro no hemínico sólo de 1 a 10%. Esto se debe principalmente a la interacción que sufre este último con diversos factores presentes en la dieta, también objeto de nuestro estudio.

El hierro hemínico proviene de alimentos de origen animal, como la carne roja y el pescado. Se genera por medio de la degradación de hemoproteínas transportadoras de oxígeno, hemoglobina que se encuentra en la sangre, y mioglobina que se encuentra en el músculo y que contienen un grupo prostético llamado hemo. Este grupo hemo está compuesto a su vez por el átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) y un anillo tetrapirrónico (protoporfirina). En nuestro organismo el 70% del hierro se encuentra en estado hemo.^{vii}

La liberación del grupo hemo es consecuencia de la digestión proteolítica llevada a cabo por enzimas pancreáticas. Posteriormente, éste ingresa en las células absortivas del intestino delgado como una metaloporfirina intacta.^{viii}

El proceso de transporte a través de la membrana apical de los enterocitos que constituyen el epitelio intestinal, se realiza mediante la proteína 1 transportadora de hierro (HCP1, *heme carrier protein 1*).^{ix} Ya en el citosol, el hemo es degradado por la hemooxigenasa, HMOX1, liberándose de esta manera el hierro orgánico (Fe^{2+}) de la estructura tetrapirrólica.

Por su parte, el hierro no hemínico, proveniente de cereales y vegetales, se encuentra en estado férrico (Fe^{3+}). La absorción de este tipo de hierro es pobre debido a que se encuentra en forma de complejos férricos poco soluble y se regula por factores dietéticos que tienen la capacidad de promoverla o inhibirla.

El Fe^{3+} es insoluble en disoluciones con pH mayor de 3 por lo que, en el estómago se forman complejos solubles del metal, por acción de la pepsina y del ácido clorhídrico, aumentando así su disponibilidad para ser absorbido en el duodeno. En consecuencia, ambos iones (ferroso y férrico) pueden presentarse ante las células intestinales. Al llegar a la membrana de los enterocitos, los iones férricos (Fe^{3+}) pueden ser absorbidos por la β_3 -integrina, siendo transferidos posteriormente a la chaperona mobilferrina. Sin embargo, para atravesar la membrana del enterocito requieren pasar a estado ferroso (Fe^{2+}), de lo cual se encarga la ferrireductasa del citocromo b duodenal (DcytB, *duodenal cytochrome b*)^x presente en la superficie apical del enterocito. El transpote al interior celular es mediado por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1, *divalent metal transporter 1*)^{xi}

Una vez en el interior del enterocito y dependiendo de los requerimientos de hierro corporal, el metal absorbido por cualquiera de las vías descritas anteriormente, puede ser almacenado como ferritina o como hemosiderina, en menores cantidades; o bien, pasar a circulación sanguínea por medio de la ferroportina (FPN, *ferroportin*) un canal situado en la membrana basolateral de los enterocitos y los macrófagos.

Este flujo de salida se encuentra acoplado a una reacción de oxidación mediada por la feroxidasa hephaestina (HEPH, *hephaestin*)^{xii}, de manera que la forma férrica (Fe^{3+}) se une a la apotransferrina circulante, proveniente del hígado, convirtiéndose en transferrina sérica (TF, *transferrin*), principal transportador de hierro en plasma. La unión da lugar a $(\text{Tf}-\text{Fe}^{3+})_2$.

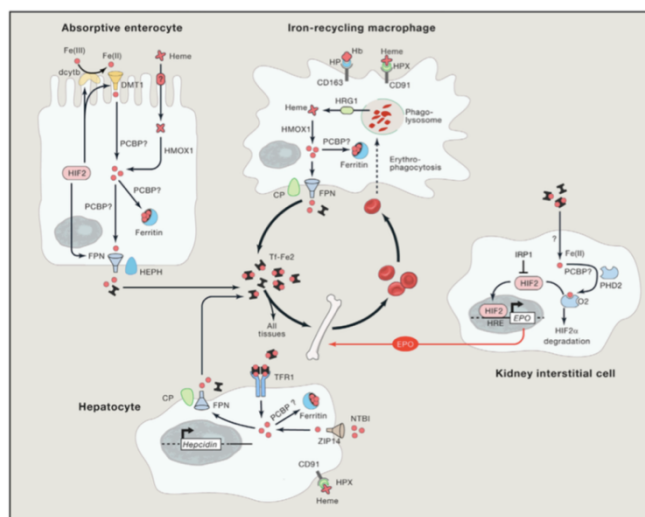
El paso de hierro a través del enterocito se estimula transcripcionalmente por el factor inducible por la hipoxia 2a (HIF2a) y se inhibe a través del secuestro de hierro en la ferritina.

^{xiii} La mayor parte del hierro es transportado a médula ósea ya que los precursores de eritrocitos tienen importantes necesidades de hierro para la síntesis de grupos hemo. Este grupo hemo será posteriormente incorporado a la hemoglobina. Estos requisitos se satisfacen principalmente mediante el reciclaje de hierro de glóbulos rojos senescentes por macrófagos. Los glóbulos rojos senescentes son fagocitados por macrófagos especializados que se encuentran principalmente en la médula ósea, el hígado y el bazo.^{xiv} Los fagosomas que contienen RBC senescentes se fusionan con vesículas lisosomales para formar eritrofagolisosomas, donde éstos se degradan. Después de la descomposición de la hemoglobina, el hemo es exportado al citosol por el transportador de hemo HRG-1 (SLC48A1)^{xv}

En el citosol, el hemo se procesa por HMOX1 para liberar hierro, que se almacena en ferritina o se exporta a circulación a través de FPN donde es oxidado por la ceruloplasmina (CP), proteína homóloga a la hefastina^{xvi} y transportado vía transferrina para su reutilización.

Regulación del hierro

^{xvii} Para mantener la homeostasis de hierro en células de mamíferos es necesario el balance coordinado entre su captación, utilización y almacenamiento intracelular. Esto explica que la expresión de las proteínas clave involucradas en el metabolismo del hierro se controla post-transcripcionalmente por los niveles intracelulares del metal.



El mecanismo de regulación se encuentra mediado por interacciones específicas entre secuencias IRE (*iron responsive elements*) localizadas en los respectivos ARNm y proteínas citoplasmáticas denominadas IRP (*iron regulatory proteins*)^{xviii}

En células de mamíferos encontramos dos proteínas IRP (IRP1 e IRP2) que actúan como sensores del contenido celular de hierro. La IRP1 es una proteína bifuncional que puede

actuar como aconitasa citoplasmática o unirse a secuencias IRE. Posee un *cluster* [4Fe-4S] en su sitio activo y puede convertirse reversiblemente en su forma activa [4Fe-4S] o inactiva [3Fe-4S] según la disponibilidad de hierro. La IRP2 tiene capacidad de unirse con elevada afinidad a secuencias IRE localizadas en los mensajeros.

Como mencionamos anteriormente, la síntesis de las proteínas involucradas en el metabolismo del hierro se regula a través de la interacción IRE-IRP. El sistema IRE-IRP permite a las células regular de forma coordinada la biosíntesis de las proteínas involucradas en la captación (RTf), utilización (ALAS) y almacenamiento (ferritina) de hierro, durante las variaciones fisiológicas de su biodisponibilidad.^{xxi}

El aumento en la absorción de hierro mediada por TFR1 junto con la disminución en el almacenamiento de hierro en las ferritinas (ya que se encuentran saturadas), así como la exportación a través de FPN, aumentan los niveles de hierro lábil.

A pesar de su relevancia, el sistema IRP / IRE no es el único conductor de la homeostasis de hierro celular; de hecho, los distintos mecanismos reguladores de hierro actúan en concierto y se cruzan.

Un excelente ejemplo de esto es la FPN, que responde a las señales de hierro en la transcripción (a través de BACH1 / NRF2 o HIF2), postranscripcional (como a través de miR-485-3p), traslacional (a través de IRP) y postraducciona (a través de la hepcidina), como se muestra en esta regulación multicapa presente a nivel de los macrófagos.

^{xxx}En la membrana plasmática, la función de FPN es la de exportar el hierro, recurriendo posiblemente para ello al cambio de conformación entre los espacios intra y extracelulares. La hepcidina inhibe el flujo de hierro celular, uniéndose por medio de 9 aminoácidos N-terminales a esta FPN, lo que conduce a su ubiquitinación y degradación.^{xix xx}

La mala regulación de este eje hepcidina/FPN, es la responsable de varias enfermedades comunes de sobrecarga o deficiencia sistémica de hierro. Este sistema regulador controla también el flujo de hierro desde la placenta hasta la circulación fetal^{xxi}

Por lo tanto, sabemos que a nivel sistémico, la absorción de hierro está regulada por la hepcidina, péptido expresado en hígado y secretado a citoplasma.

La producción hepática de hepcidina está regulada por el grado de saturación de la Tf y el nivel de receptores para esta proteína a nivel hepático (RTf y RTf2), de modo que cuando la relación $(Tf-Fe^{3+})_2 / RTf$ aumenta, se induce la secreción de hepcidina. Los niveles de

hepcidina hepática se correlacionan inversamente con la expresión de los genes de absorción de hierro y las tasas de absorción de hierro en la dieta.

Existen distintas señales que modulan la expresión de este péptido como son las concentraciones de hierro, la eritropoyesis y la inflamación, como intentaremos explicar a continuación.

Las altas reservas de hierro aumentan BMP6 (proteína morfogenética ósea 6), que junto con su correceptor hemojuvelina (HJV), activa los receptores tipo 1 (Alk2 / 3) y tipo 2 (BMP2, ACVR2A) BMP serina treonina quinasa, lo que lleva a la fosforilación del receptor -proteínas activadas SMAD (R-SMAD) y formación de complejos transcripcionales activos con SMAD4.

Las altas concentraciones de $(Tf-Fe^{3+})_2$ desplazan HFE de TFR1, que luego forma un complejo con TFR2 y HJV para promover la señalización a través de la vía BMP / SMAD para la formación de hepcidina.

La matriptasa 2 (TMPRSS6) es una serin proteasa que escinde y genera una forma soluble de HJV (sHJV), suprimiendo de esta manera la señalización vía BMP / SMAD para la formación de hepcidina. Se sugiere que TMPRSS6 sirve como un inhibidor de la retroalimentación negativa para evitar la expresión inadecuada de hepcidina en condiciones de demanda de hierro o aumento de la acumulación de hierro.

Factores que modulan la absorción del hierro

^{xxii}La absorción de hierro está regulada por factores dietéticos y sistémicos.

La estabilidad del ácido gástrico a nivel estomacal, es un factor importante a la hora de facilitar la absorción del hierro. Este ácido hidroliza y solubiliza así el hierro no hemo de manera que los complejos formados permanecen solubles cuando el pH se eleva a la neutralidad, permitiendo así que el hierro esté reducido en un estado (Fe^{2+}) , adecuado para la absorción en el intestino delgado.

El hierro tiene una mayor biodisponibilidad cuando está presente en forma de sulfato de hierro que en sales como sulfito, bisulfato, fosfato, carbonato, bicarbonato, entre otros.

Dejando de lado las situaciones fisiológicas, existen una serie de factores dietéticos que promueven e inhiben de esta absorción como vamos a explicar en este apartado.

Las dietas ricas en agentes reductores, tales como ácido ascórbico, factor de carne, azúcar, aminoácidos que contienen azufre, forman quelato con hierro iónico, aumentando así la biodisponibilidad del hierro inorgánico.

^{xxiii}El ácido ascórbico, por sus propiedades reductoras y quelantes, es el potenciador más eficaz de la absorción de hierro no heménico cuando se garantiza su estabilidad en un vehículo alimenticio.

^{xxivxxv}Al igual que otros ácidos orgánicos como el cítrico, el láctico o el tartárico, el ácido ascórbico tiene la capacidad de reducir el Fe-No, evitando que precipite como hidróxido férrico, insoluble al aumento de pH, a medida que el quimo sale del estómago y entra al duodeno. ^{xxvi}Al mantener su solubilidad a pH alto, aumenta la cantidad de Fe²⁺ soluble en el lumen duodenal. Además, puede formar quelantes lipófilos como el ascorbato férrico que es muy estable y permanece soluble al pH duodenal.

^{xxvii}Junto con su papel en la absorción intestinal, la vitamina C también tiene un papel a nivel de la regulación de la homeostasis del hierro al inhibir la expresión de hepcidina, lo que puede ayudar a atenuar la deficiencia de hierro ^{xxviii}

Se ha observado que disoluciones con concentraciones de AA de hasta 10 a 1 con respecto al hierro aumentan la biodisponibilidad del hierro en forma directamente proporcional, sin embargo, en relaciones mayores el efecto se atenúa; es decir, que ^{xxix}su efecto depende de la relación molar de hierro. ^{xxx}El ácido ascórbico superará el efecto negativo sobre la absorción de hierro de todos los inhibidores, que incluyen fitatos, polifenoles, el calcio y las proteínas en productos lácteos. El ácido ascórbico es el principal potenciador de la absorción en las dietas vegetarianas. ^{xxxi}

^{xxxvii}Los autores sugirieron que en las dietas que contienen una gama de combinaciones de frutas y vegetales, los efectos de los diferentes niveles de ácido ascórbico y fibra pueden contrarrestarse entre sí, lo que no produce cambios en la concentración de ferritina sérica. ^{xxxii}

^{xxxiii}La inestabilidad del ácido ascórbico durante el procesamiento, almacenamiento y cocción de los alimentos, y la posibilidad de cambios sensoriales no deseados, limitan la cantidad de vehículos alimenticios adecuados para el ácido ascórbico. La encapsulación puede mitigar algunas de las pérdidas de este ácido pero estas intervenciones suponen un claro aumento del costo.

^{xxxiv}Varios derivados del ácido ascórbico son menos sensibles al calor y al oxígeno. En el año 2004 un estudio realizado por Teucher^{xxxviii} y posteriormente confirmado por Pizarro^{xxxv},

demostró que el palmitato de ascorbilo conserva su efecto potenciador sobre la absorción de hierro después de que se hornea en pan fortificado con hierro. El ácido eritórbito, otro derivado del ácido ascórbico, se usa ampliamente como antioxidante en alimentos procesados en países industrializados. En los Estados Unidos la ingesta de ácido eritórbito podría ser tan alta, si no más, que la ingesta de ácido ascórbico. Aunque tiene poca actividad de vitamina C, su efecto potenciador sobre la absorción de hierro parece ser casi el doble que el del ácido ascórbico.^{xxxvi}

^{iv} Tanto la vitamina C como la vitamina A tienen propiedades antioxidantes bien establecidas que están mediadas por la atenuación del daño oxidativo.^{xxxvii}

La vitamina A es una molécula liposoluble que puede interferir con la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en los fosfolípidos de membrana, evitando así la peroxidación lipídica.^{xxxviii} La peroxidación lipídica puede ser consecuencia de la sobrecarga de hierro ya que el hierro por su capacidad de ceder y captar electrones, cataliza las reacciones vía radicales libres y aumenta el estrés oxidativo.

El metabolismo de la vitamina A también tiene ciertas implicaciones en con la homeostasis del hierro; de hecho, sabemos que la deficiencia de vitamina A y hierro co-ocurren en algunas poblaciones.^{xxxix}

El mecanismo mediante el cual estos dos micronutrientes interactúan no está dilucidado; sin embargo, se postula que esta vitamina es necesaria para la movilización de las reservas de Fe y para la reutilización del mismo durante la hematopoyesis.^{xlv} Con respecto a este hecho, recientes estudios isotópicos han revelado hallazgos contradictorios. Se ha demostrado que la vitamina A afecta la expresión de los receptores de transferrina^{xl} y la absorción intestinal de hierro.

En otro estudio, se descubrió que el β -caroteno, el precursor de la vitamina A, modula la absorción de hierro a través de las células Caco-2 incluso en presencia del potente ligando proinflamatorio IL-1 β .^{xli}

Las pruebas de solubilidad demostraron que tanto la vitamina A como el β -caroteno son capaces de solubilizar el hierro a pH 6. Estos resultados junto con los estudios de absorción en humanos muestran un papel importante para la vitamina A y el β -caroteno para mejorar la absorción de hierro, especialmente de alimentos con un alto contenido de inhibidores, que son los alimentos básicos de muchos países en todo el mundo.

Otro inductor de la absorción del hierro es el conocido como factor carne. Ya en la década de los 60, Layrisse propuso que el consumo de carne a parte de contener hierro hemo aumentaba la biodisponibilidad del hierro no hemo.^{xlii} Sin embargo, estudios posteriores aportaron que este efecto positivo no se observaba con la proteína animal contenida en la clara de huevo o en la leche, la cual tiene grandes cantidades de coalbúmina (proteína quelante del metal) y caseína (proteína que oxida el Fe^{2+}),^{xliii} por lo tanto, al efecto de las proteínas sobre la absorción del hierro no hemo se le conoce como "factor cárnico".

Sabemos que el mecanismo mediante el cual el factor cárnico aumenta la absorción del hierro no hemo se relaciona con el contenido de aminoácidos ricos en histidinas y en enlaces sulfidrilos de la proteína ingerida, por esto, las carnes con alto contenido de actina y mucina son las que más aumentan la biodisponibilidad; Estos enlaces, promueven la solubilidad del Fe^{2+} y además, facilitan la reducción del Fe^{3+} . La cisteína; un aminoácido rico en enlaces sulfidrilos, aumentó de la absorción del hierro no hemo en estudios in-vitro^{xliv}

Además de la fracción proteica de la carne, también es posible que participen otros componentes del tejido muscular.

^{xlv} A diferencia de otras proteínas, las proteínas miofibrilares son digeridas extensamente por la pepsina en el estómago y, por lo tanto, podrían unirse al hierro y evitar su precipitación a un pH más alto del duodeno.

^{xliv} Los iones metálicos divalentes pueden unirse a la lecitina y la fosfatidilcolina, donde las características estéricas influyen en la interacción fosfolípido-metal. Es posible que este sea el mecanismo por el cual las lecitinas desempeñan un papel en la mejora de la absorción de hierro. Además, la L-a-glicerofosfocolina es soluble en agua, por lo que no causa cambios sensoriales detectables en los alimentos, y además parece ser relativamente estable. Esto indica que la agregación L-a-glicerofosfocolina a los alimentos podría ser una forma de mejorar la absorción de hierro no hemo de la dieta.

^{xxxviii} Con respecto al factor carne solo queda exponer que la cocción prolongada, da como resultado la oxidación del hierro hemo en hierro no hemo ya que el anillo de porfirina está dañado.

Otros componentes que incrementan la absorción del hierro procedente de la dieta son los azúcares. ^{xlv} La unión del hierro a estos compuestos de menor peso molecular, como el sorbitol y la fructosa, favorece su absorción. El sorbitol, manitol, así como la xilosa, aumentan la capacidad de absorción del hierro presente en preparados orales. Sin embargo, la fructosa y lactosa aumentan la biodisponibilidad del mismo en los alimentos.

^{xlvi}Un estudio reciente, ha demostrado que la fructosa aumenta los niveles de ferritina hepática inducida por hierro.

Por otro lado, algunos estudios exponen la posibilidad de la intervención de los ácidos grasos saturados en la absorción del hierro. La elevada correlación entre el ácido oleico y linoleico en la dieta y en la mucosa intestinal favoreció la hipótesis de que su implicación en la absorción del hierro está mediado por cambios en la composición de ácidos grasos de la membrana que a su vez modifica la membrana capacidad de fluidez / absorción.^{xlvii}

Una vez expuestos los factores que promueven la absorción del hierro procedente de la dieta, haremos una breve alusión a los componentes que afectan negativamente en este mecanismo, como se encuentra explicado en el cuadro de más abajo.

Factores que favorecen la absorción	Efectos de la absorción	Alimentos fuente de estos factores
Ácido ascórbico y ácidos orgánicos	Reduce el hierro férrico Regula la homeostasis	Cítricos, vegetales de hoja verde pimiento, tomate
Vitamina A y β -caroteno	Interfiere en <u>peroxidación lipídica</u> Solubiliza hierro <u>no hemo</u>	Zanahoria, brócoli, hígado mantequilla, leche, mango
Factor cármico	Forman complejos con el hierro <u>no hemo</u>	Carne de res, de cerdo, aves de corral pescado azul y blanco, moluscos
Azúcares	Incrementan absorción en preparados orales Incrementan biodisponibilidad en alimentos	Sábila, alga café, compuestos leñosos mazorca de maíz, edulcorantes
Factores que impiden la absorción	Efectos de la absorción	Alimentos fuente de estos factores
Calcio	Interfiere en la absorción del hierro <u>hemo y no hemo</u>	Leche y derivados, citrato y carbonato de calcio
<u>Fitatos</u>	Forma complejos insolubles a pH cercano a la neutralidad. La inhibición depende de la dosis (2-10mg/comida)	Semillas de cereales, soja, leguminosas y oleaginosas
<u>Polifenoles</u>	Debido a sus numerosos <u>radicales</u> <u>hidroxilo</u> se unen fuertemente a los metales	Té, café, leguminosas, espinacas y <u>cereales</u>
Carbonatos	Tienen carácter termolábil, por lo que se consiguen reducir en el proceso de cocción	Leguminosas
Oxalatos	Debido a su carácter termolábil se logra reducir su concentración durante la cocción	Vegetales de color verde y leguminosas
<u>Fosvitina</u>	Disminuye la disponibilidad del catión	Yema <u>del</u> huevo
Nicotina	Bloquea la captación del hierro (base débil) e inhibe la pinocitosis en macrófagos	Tabaco

Sobrecarga de hierro. Hemocromatosis

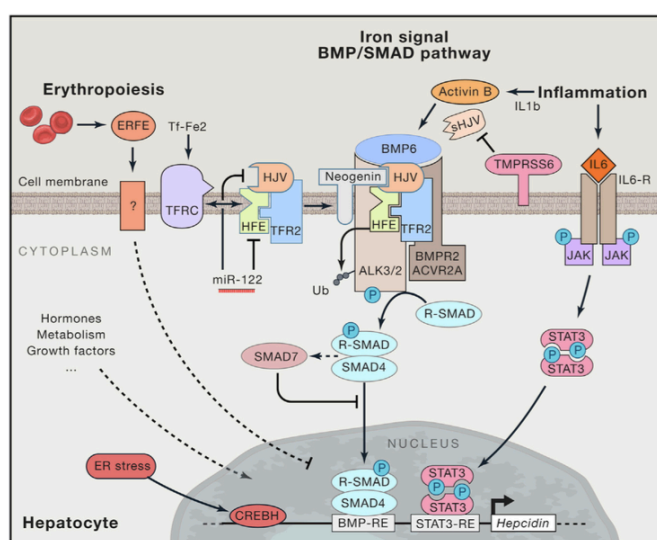
^{xlvi}^{xlvi} Los síndromes genéticos de sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis, son el resultado de una excesiva liberación celular de hierro o el deterioro del reciclado de hierro secundarios a la deficiencia de hepcidina o a la insensibilidad de la ferroportina a la hepcidina.

La deficiencia de hepcidina puede ser a su vez, consecuencia de mutaciones en los genes HFE o TFR2 (hemocromatosis adulta) y de los genes HJV o HAMP (hemocromatosis juvenil)

La pérdida de un enlace disulfuro interno en el gen HFE, interrumpe la configuración terciaria de la proteína HFE, lo que le lleva a su degradación intracelular, de manera que no se expresa en la membrana celular.

Esta proteína desempeña un papel importante en la regulación de la expresión de hepcidina en el hígado, y las mutaciones de HFE dan como resultado niveles de hepcidina bajos.

La alteración de la síntesis de hepcidina es el factor patogénico central en Hemocromatosis Hereditaria (HH) porque la hepcidina, a través de su interacción y supresión de la actividad de ferroportina, es el regulador predominante de la homeostasis de hierro sistémica en humanos.



¹En circunstancias de hemocromatosis, HFE se desacopla de TFR1 cuando hay niveles elevados de transferrina saturada con hierro (Tf- Fe³⁺)₂ para interaccionar con TFR2 y enviar una señal de activación de la transcripción del gen HAMP que codifica para la hepcidina. El complejo TFR2-HFE también interactúa con HJV, el co-receptor de BMP para señalizar y activar la transcripción de la hepcidina. La hepcidina producida y secretada por los hepatocitos interacciona con el exportador de hierro ferroportina (FPN) produciendo su internalización y degradación.

La deficiencia de hepcidina es responsable de la expresión excesiva de ferroportina en la superficie de la célula, lo que resulta en una mayor salida de hierro, especialmente de

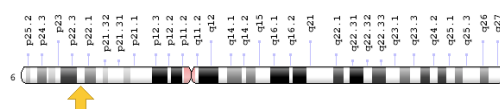
macrófagos y células intestinales, y luego aumento del hierro plasmático y aumento de la saturación de transferrina, lo que conduce a hierro no unido a transferrina (NTBI). NTBI es absorbido ávidamente por las células hepáticas, pancreáticas, endocrinas y cardíacas y causa exceso de hierro parenquimatoso.

Se sabe que las especies reactivas de oxígeno aumentan la peroxidación de los lípidos, lo que daña los orgánulos celulares y el ADN. Las células con fuertes defensas antioxidantes, como los macrófagos, son más resistentes a los efectos tóxicos del hierro que las células parenquimatosas. Esto explica por qué los hepatocitos, las células endocrinas y cardíacas se ven principalmente afectadas por el exceso de hierro. Con respecto al hígado, el principal resultado de la carga de hierro parenquimatoso es la activación temprana de un proceso fibrótico, potenciado por el consumo asociado de alcohol.

El consumo excesivo de alcohol contribuye a la progresión de la hemocromatosis sintomática. Los efectos oxidativos hepáticos del hierro y el alcohol son acumulativos.

La hemocromatosis es la enfermedad genética hereditaria más común en las poblaciones europeas. Aunque son varias las mutaciones que pueden conducir a la expresión clínica de la enfermedad, la mutación más común es la que tiene lugar en el gen HFE.

^{li}El gen HFE es el responsable de la síntesis de la proteína HFE, que interactúa con proteínas de superficie para detectar la cantidad de hierro en el cuerpo. Como hemos explicado anteriormente, modula la producción de la hepcidina e interactúa con dos receptores de transferrina.



Ubicación citogenética: 6p22.2, que es el brazo corto (p) del cromosoma 6 en la posición 22.2

Ubicación molecular: pares de bases 26,087,281 a 26,096,216 en el cromosoma 6 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)

^{lii}Hemocromatosis hereditaria tipo 1

La mutación en este gen provoca la denominada hemocromatosis tipo 1, que es la forma más frecuente de la enfermedad.

Los homocigotos masculinos Cys282Tyr muestran una hemocromatosis bioquímica y sintomática con mayor frecuencia y en mayor grado que en el caso de las mujeres.

El efecto protector en las mujeres se ha atribuido a la pérdida fisiológica de hierro durante la menstruación y el embarazo así como el efecto antioxidante del estrógeno; sin embargo, es importante destacar que las concentraciones séricas de ferritina aumentan sustancialmente después de la menopausia.

La aparición de las alteraciones metabólicas ocurre a los 20 años, aunque la clínica no se manifiesta hasta los 30-50 años de edad.

La edad de aparición de las primeras manifestaciones clínicas oscila entre los 30 y 50 años. Sin embargo, las alteraciones bioquímicas de los parámetros del metabolismo del hierro característicos de la enfermedad (aumento de hierro sérico, pero sobre todo de saturación de transferrina y ferritina séricas) pueden detectarse sobre los 20 años de edad.

La hemocromatosis hereditaria puede dar lugar a otros síntomas como fatiga crónica, artropatía de las articulaciones, osteoporosis, hipogonadismo hipogonadotrópico, por afectación de glándulas endocrinas, impotencia e insuficiencia cardíaca. Además, la cirrosis hepática puede progresar a carcinoma hepatocelular primario si la enfermedad no se trata a tiempo. No obstante, actualmente son raros los casos con afectación clínica completa, resultando en afectación preferente en algunos de los órganos o sistemas indicados.

Hemocromatosis Hereditaria de tipo 2

La HH tipo 2 o hemocromatosis juvenil es la forma más temprana y grave de la hemocromatosis hereditaria, aunque es muy infrecuente.

Los síntomas clínicos suelen aparecer antes de los 25 años de edad y presenta una herencia autosómica recesiva.

Con respecto al cuadro clínico clásico descrito en la forma asociada a HFE destacan la precocidad en la aparición de los síntomas, el predominio al diagnóstico de hipogonadismo y síntomas cardíacos frente a la enfermedad hepática y la mayor gravedad de los síntomas, siendo frecuente la muerte por insuficiencia cardíaca antes de los cuarenta años.

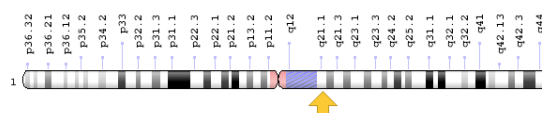
Según el gen en el que se encuentre la mutación, hablaremos de dos tipos de hemocromatosis tipo 2.

Hemocromatosis hereditaria tipo 2 A

El gen HFE2 se encarga de la síntesis de la hemojuvelina. Esta proteína se produce en el hígado, el corazón y en músculos esqueléticos y desempeña un papel en el mantenimiento del equilibrio de hierro en el cuerpo; parece regular los niveles de la hepcidina.

Se han identificado más de 30 mutaciones del gen HFE2 que causan la hemocromatosis tipo 2, siendo la más frecuente la que reemplaza el aminoácido glicina por el aminoácido valina en la posición de proteína 320 (escrita como Gly320Val)

Las mutaciones en el gen HFE2 conducen a una proteína de hemojuvelina alterada que no puede funcionar adecuadamente. Sin una hemojuvelina adecuada, los niveles de la proteína hepcidina se reducen y como resultado, se absorbe demasiado hierro durante la digestión, lo que produce sobrecarga de hierro y daños en los tejidos y órganos del cuerpo.



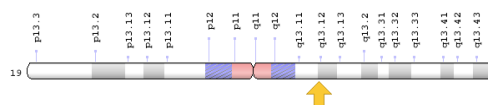
Ubicación citogenética: 1q21.1, que es el brazo largo (q) del cromosoma 1 en la posición 21.1

Ubicación molecular: pares de bases 146,017,468 a 146,021,822 en el cromosoma 1 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)

Hemocromatosis hereditaria tipo 2B

El gen HAMP sintetiza la proteína hepcidina, que juega un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de hierro en el organismo, debido a que interactúa principalmente con otras proteínas en los intestinos, el hígado y ciertos glóbulos blancos para ajustar la absorción y el almacenamiento de hierro.

Al menos ocho mutaciones en el gen HAMP pueden causar hemocromatosis hereditaria. Las personas que tienen mutaciones en el gen HAMP se ven afectadas por un tipo grave de hemocromatosis juvenil que resulta indistinguible del producido por la alteración en el gen HFE2.



Ubicación citogenética: 19q13.12, que es el brazo largo (q) del cromosoma 19 en la posición 13.12

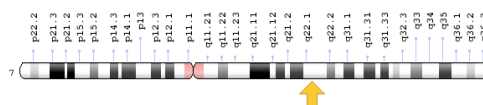
Ubicación molecular: pares de bases 35,282,346 a 35,285,143 en el cromosoma 19 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)

Hemocromatosis tipo 3

La HH tipo 3 es menos frecuente que la HH tipo 1, presenta también una herencia autosómica recesiva y se caracteriza por la elevación de los niveles de ferritina sérica (hiperferritinemia), saturación de transferrina y hierro sérico, generando una sobrecarga severa de hierro en varios tejidos, especialmente en el hígado, al igual que pasa en la HH tipo 1.

Los casos descritos en la literatura son principalmente de poblaciones caucásicas, aunque también se ha descrito su aparición en población asiática. La HH tipo 3 afecta a adultos de mediana edad, pero también se han descrito casos pediátricos y casos en adolescentes y adultos jóvenes (<30 años).

El gen TFR2 sintetiza la proteína denominada receptor de transferrina 2. Los estudios sugieren que este receptor ayuda a que el hierro ingrese en los hepatocitos. En la sangre, el hierro se une a la transferrina para su transporte. En la superficie celular, la transferrina se une al TFR2 permitiendo así que el hierro ingrese a la célula. Además, este receptor ayuda a detectar y regular los niveles de almacenamiento de hierro en el cuerpo al controlar los niveles de la hepcidina.



Ubicación citogenética: 7q22.1, que es el brazo largo (q) del cromosoma 7 en la posición 22.1

Ubicación molecular: pares de bases 100,620,416 a 100,642,780 en el cromosoma 7 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)

Hemocromatosis tipo 4 (Enfermedad de la ferroportina)

La HH tipo 4A y 4B es debida a mutaciones en el gen *SLC40A1*, localizado en el cromosoma 2q32.2. Su herencia es autosómica dominante a diferencia de las HH tipo 1, 2 y 3 que son autosómicas recesivas. Se han descrito unos 200 casos en la literatura con diversos orígenes étnicos.

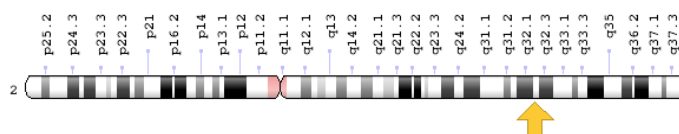
Debido a que la herencia es autosómica dominante (50% de riesgo de heredar la mutación) esto permite la sospecha de este tipo de hemocromatosis, si la hiperferritinemia se presenta en varios miembros de la familia (padres y hermanos). El test genético en sangre permite establecer el diagnóstico sin necesidad de recurrir a métodos invasivos (biopsia hepática). En la HH tipo 4 existe una temprana acumulación de hierro en las células del sistema reticuloendotelial y un marcado incremento de la ferritina sérica antes del aumento en la saturación de transferrina.

Además, estos pacientes frecuentemente no toleran la terapia por flebotomía ya que desarrollan anemia.

Como en la hemocromatosis tipo 2, también aquí encontraremos 2 subtipo; sin embargo, en este caso, ambos son producidos por la mutación en el mismo gen.

El gen SLC40A1 se encarga de la síntesis la ferroportina. Esta proteína está involucrada en el proceso de absorción de hierro en el cuerpo ya que se encuentra en las paredes del intestino delgado desde donde se encarga del transporte del hierro al torrente sanguíneo. La ferroportina, también transporta el hierro en las células especializadas del sistema inmunitario (llamadas células reticuloendoteliales) que se encuentran en el hígado, el bazo y la médula ósea. La cantidad de hierro absorbido por el cuerpo depende de la cantidad de hierro almacenado y liberado de las células intestinales y reticuloendoteliales.

La cantidad de disponible de ferroportina en el cuerpo está regulada por la hepcidina, esto se debe a que la hepcidina se une a la ferroportina y hace que se descomponga cuando los suministros de hierro del cuerpo son adecuados.



Ubicación citogenética: 2q32.2, que es el brazo largo (q) del cromosoma 2 en la posición 32.2

Ubicación molecular: pares de bases 189,560,590 a 189,580,811 en el cromosoma 2 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)

La enfermedad tipo ferroportina tipo A resulta de una pérdida de función. La proteína ferroportina es incapaz de transportar hierro, lo que resulta en la acumulación de hierro dentro de las células, especialmente los macrófagos. En este caso, la ubicación principal del exceso de hierro es mesenquimal.

En el caso de la hemocromatosis tipo 4B, la mutación hace que la ferroportina se vuelva resistente a su degradación por la hepcidina, de manera que la proteína continúa con la exportación de hierro, lo que resulta en una hiperabsorción de hierro procedente de la dieta. Este último presenta un fenotipo similar a la hemocromatosis hereditaria tipo 1, 2 y 3.

Hemocromatosis debida a mutación en gen BMP6

Recientemente se ha descrito que mutaciones en el gen *BMP6* son también responsables de una nueva forma de hemocromatosis hereditaria.

Los pacientes descritos presentan sobrecarga de hierro hepática, con ferritinas elevadas y niveles de saturación de transferrina normales o elevados. La clínica de estos pacientes es similar a una hemocromatosis hereditaria tipo 4.

Esta hemocromatosis hereditaria es debida a mutaciones en el gen *BMP6*, localizado en el cromosoma 6p24.3. Su herencia es autosómica dominante como en la tipo 4. La expresión del gen *BMP6* se modula por los niveles de hierro, activándose en condiciones de sobrecarga de hierro. La proteína BMP6 un ligando de los BMPR, que activa a través de su unión al complejo BMPR- HJV la síntesis de la hepcidina en condiciones de sobrecarga de hierro

Tabla 1. Tipos de hemocromatosis hereditaria (HH).

Hemocromatosis Hereditaria						
	HH tipo 1	HH tipo 2a	HH tipo 2b	HH tipo 3	HH tipo 4	HH debida a BMP6
Gen	<i>HFE</i>	<i>HFE2</i>	<i>HAMP</i>	<i>TFR2</i>	<i>SLC40A1</i>	<i>BMP6</i>
Localización	6p22.2	1q21.1	19q13.12	7q22.1	2q32.2	6p24.3
Proteína	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina	TFR2	Ferroportina	BMP6
Herencia	AR	AR	AR	AR	AD	AD
Edad de presentación	Adulto	<20 años	<20 años	Infancia-Adulto	Adulto	Adulto
Sobrecarga férrica hepática	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Daño otros órganos	Páncreas, hipófisis, articulaciones, corazón	Hipófisis, corazón	Hipófisis, corazón	Páncreas, hipófisis, articulaciones, corazón	Páncreas, hipófisis, articulaciones, corazón	Páncreas, articulaciones
Hierro sérico	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado
Saturación transferrina	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Normal (4A) / Elevada (4B)	Elevada / Normal
Hepcidina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Normal / Ligera-mente alta
Ferritina	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Tratamiento	Flebotomías	Flebotomías	Flebotomías	Flebotomías	Flebotomías, quelación hierro	Flebotomías

AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante

Diagnóstico de las HH

Se realiza mediante análisis bioquímicos que determinan, el índice de saturación de la transferrina, donde los pacientes presentan valores superiores al 50%, y la ferritina sérica, la cual refleja los niveles de los depósitos de hierro. Los pacientes con hemocromatosis suelen presentar unos valores de ferritina muy por encima de los valores de referencia

Los pacientes pueden presentar además una elevación de transaminasas, lo que haría referencia a un daño hepático. Se puede realizar una biopsia hepática para evaluar la concentración de hierro en hígado y/o presencia de cirrosis, aunque actualmente se emplea la imagen de resonancia magnética (RM) por ser una técnica no invasiva.

La confirmación del diagnóstico se realiza por estudios genéticos, analizando la presencia de mutaciones patogénicas en los genes mencionados.

En primer lugar, se secuencian el gen HFE por la elevada prevalencia de la mutación Cys282Tyr (tipo1). Si tras realizar el estudio no se encontrase mutación alguna, habría que analizar el resto de genes causantes de hemocromatosis no asociada al gen HFE.

Actualmente, existen paneles de secuenciación masiva de manera que el diagnóstico ha conseguido ser algo más coste/eficiente

Tratamiento

El principal tratamiento en estos pacientes consiste en realizar flebotomías cada poco tiempo para conseguir eliminar el exceso de hierro del organismo. Es actualmente un tratamiento efectivo y económico, añadiéndose además el hecho de que no suele dar efectos secundarios.

Desde el pasado año 2015 ya es posible aprovechar la sangre de las personas con hemocromatosis para realizar transfusiones y no como hasta entonces, que se desechaba.

Otro tratamiento disponible es la eritroaféresis, que consiste en la extracción selectiva de los glóbulos rojos. Gracias a esta técnica se consigue extraer el doble de glóbulos rojos y hierro, pero además de más cara es una técnica mucho más laboriosa.

Por último, en aquellos pacientes que no toleran flebotomías y anemizan fácilmente, (talasemias, anemias refractarias severas o HH tipo 4A) se recurre a las flebotomías controladas en el tiempo y de menor volumen y/o quelantes de hierro.

Bibliografía

- ⁱ Anna Barqué y Mayka Sanchez, “Cuando El Hierro Es Tóxico,” April 25, 2017.
- ⁱⁱ Wang J, Pantopoulos K., “Regulation of Cellular Iron Metabolism.,” March 15, 2011.
- ⁱⁱⁱ Stohs SJ, Bagchi D., “Oxidative Mechanisms in the Toxicity of Metal Ions.,” n.d.
- ^{iv} Imam, M. U., Zhang, S., Ma, J., Wang, H., & Wang, F. (2017)., “Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress,” *Nutrients*, 9(7), 671. [Http://Doi.Org/10.3390/Nu9070671](http://doi.org/10.3390/Nu9070671), n.d.
- ^v Tania Tostado-Madrid et al., “Actualidades de Las Características Del Hierro y Su Uso En Pediatría,” *Acta Pediátrica de México* 36, no. 3 (June 2015): 189–200.
- ^{vi} LAMMI-KEEF, C.J., COUCH, S.C. & PHILIPSON, E.H., “Dietary Diversification and Modification of Iron,” *Handbook of Nutrition and Pregnancy, Nutrition & Health, Totowa, New Jersey: Humana Press. P350-351.*, 2008.
- ^{vii} Canaval H, Pérez H, Rincón D, Vargas J, (eds.), “Fuentes y Liberación Del Hierro,” *Colombia: Farmaproyectos Ltda; 2007. p. 7-21.*, n.d.
- ^{viii} Uzel C, Conrad ME, “Absorption of Heme Iron.,” *Semin Hematol* 1998; 35: 27-34., n.d.
- ^{ix} Shayeghi, M., Latunde-Dada, G., Oakhill, J.S., Takeuchi, K., Laftah, A., Khan, Y., Warley, A., Halliday, N., McCann, F., Hider, R.C., et al., (2005). *Cell* 122, *This Issue*, 789–801., n.d.
- ^x Andrew T. McKie et al., “An Iron-Regulated Ferric Reductase Associated with the Absorption of Dietary Iron,” *Science* 291, no. 5509 (March 2, 2001): 1755–59, <https://doi.org/10.1126/science.1057206>.
- ^{xi} Guo S1, Frazer DM, Anderson GJ., “Iron Homeostasis: Transport, Metabolism, and Regulation.,” n.d.
- ^{xii} Vulpe, C. D. & Packman, S. (1995)., “Cellular Copper Transport.,” *Annual Review of Nutrition* 15, 293–322., n.d.
- ^{xiii} Martina U. Muckenthaler et al., “A Red Carpet for Iron Metabolism,” *Cell* 168, no. 3 (January 26, 2017): 344–61, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.
- ^{xiv} Back Djuna, Kostova Elena, van Kraaij Marian, van den Berg Timo, Van Bruggen Robin, “Of Macrophages and Red Blood Cells; a Complex Love Story,” *Frontiers in Physiology*, 2014, 9.
- ^{xv} White C1, Yuan X, Schmidt PJ, Bresciani E, Samuel TK, Campagna D, Hall C, Bishop K, Calicchio ML, Lapiere A, Ward DM, Liu P, Fleming MD, Hamza I., “HRG1 Is Essential for Heme Transport from the Phagolysosome of Macrophages during Erythrophagocytosis.,” *Cell Metab.* 2013 Feb 5;17(2):261-70. [Doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.005.](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.005), February 5, 2013.
- ^{xvi} Mahan, L Kathleen and Escott-Stump, Sylvia, “Krause’s Food & Nutrition Therapy.,” *St. Louis, Mo. : Elsevier Saunders, C2008.*, n.d.
- ^{xvii} Gladys Pérez1, Daniela Vittori1, Nicolás Pregi2, Graciela Garbossa3, Alcira Nesse3, “Homeostasis Del Hierro. Mecanismos de Absorción, Captación Celular y Regulación,” *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39 (3): 301-14, n.d.
- ^{xviii} Klausner RD, Rouault TA, Harford JB, “Regulating the Fate of MRNA: The Control of Cellular Iron Metabolism.,” *Cell* 1993; 72: 19-28., n.d.
- ^{xix} Casu, C., Aghajan, M., Oikonomidou, P.R., Guo, S., Monia, B.P., and Rivella, S. (2016a)., “Combination of Tmprss6- ASO and the Iron Chelator Deferiprone Improves Erythropoiesis and Reduces Iron Overload in a Mouse Model of Beta-Thalassemia Intermedia.,” *Haematologica* 101, E8–e11., n.d.
- ^{xx} Ramos, P., Guy, E., Chen, N., Proenca, C.C., Gardenghi, S., Casu, C., Follenzi, A., Van Rooijen, N., Grady, R.W., de Sousa, M., and Rivella, S. (2011)., “Enhanced Erythropoiesis in Hfe-KO Mice Indicates a Role for Hfe in the Modulation of Erythroid Iron Homeostasis.,” *Blood* 117, 1379–1389., n.d.
- ^{xxi} Donovan, A., Lima, C.A., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Zon, L.I., Robine, S., and Andrews, N.C. (2005)., “The Iron Exporter Ferroportin/Slc40a1 Is Essential for Iron Homeostasis.,” *Cell Metab.* 1, 191–200., n.d.
- ^{xxii} Beck KL1, Conlon CA2, Kruger R3, Coad J4., “Dietary Determinants of and Possible Solutions to Iron Deficiency for Young Women Living in Industrialized Countries: A Review.,” *Nutrients.* 2014 Sep 19;6(9):3747-76. [Doi: 10.3390/Nu6093747.](https://doi.org/10.3390/Nu6093747), n.d.
- ^{xxiii} Teucher B, Olivares M, Cori H., “Enhancers of Iron Absorption: Ascorbic Acid and Other Organic Acids,” *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:403–19., n.d.
- ^{xxiv} Purificación Gómez-Álvarez Salinas, “El hierro en la alimentación,” *Farmacia Profesional*, n.d., 54–57.
- ^{xxv} Diego Gaitán C et al., “IRON BIOAVAILABILITY IN HUMANS,” *Revista Chilena de Nutrición* 33, no. 2 (August 2006): 142–48, <https://doi.org/10.4067/S0717-75182006000200003>.
- ^{xxvi} Tostado-Madrid et al., “Actualidades de Las Características Del Hierro y Su Uso En Pediatría.”
- ^{xxvii} Imam, M. U., Zhang, S., Ma, J., Wang, H., & Wang, F. (2017)., “Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress.”
- ^{xxviii} Chiu, P.F.; Ko, S.Y.; Chang, “Vitamin C Affects the Expression of Hfe and Erythropoietin Receptor in HepG2 Cells,” 2012.

- ^{xxix} 1,2 Charlotte N. Armah,³ Paul Sharp,⁴ Fred A. Mellon,³ Sandra Pariagh,³ Elizabeth K. Lund,³ Jack R. Dainty,³ Birgit Teucher,³ and Susan J. Fairweather-Tait^{3,5*}, “L-α-Glycerophosphocholine Contributes to Meat’s Enhancement of Nonheme Iron Absorption,” n.d.
- ^{xxx} Hurrell, R., & Egli, I. (2010)., “Iron Bioavailability and Dietary Reference Values,” n.d.
- ^{xxxi} Hallberg L, Rossander L., “Bioavailability of Iron from Western-Type Whole Meals,” *Scand J Gastroenterol* 1982;17:151–60., n.d.
- ^{xxxii} Péneau, S.; Dauchet, L.; Vergnaud, A.-C.; Estaquio, C.; Kesse-Guyot, E.; Bertrais, S.; Latino-Martel, P.; Hercberg, S.; Galan, P., “Relationship between Iron Status and Dietary Fruit and Vegetables Based on Their Vitamin C and Fiber Content,” *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1298–1305., n.d.
- ^{xxxiii} Teucher B, Olivares M, Cori H., “Enhancers of Iron Absorption: Ascorbic Acid and Other Organic Acids.”
- ^{xxxiv} Nazanin Abbaspour, Richard Hurrell, and Roya Kelishadi, “Review on Iron and Its Importance for Human Health,” *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 19, no. 2 (February 2014): 164–74.
- ^{xxxv} Pizarro F, Olivares M, Hertrampf E, et al., “Ascorbyl Palmitate Enhances Iron Bioavailability in Iron-Fortified Bread,” *Am J Clin Nutr* 2006;84: 830–4., n.d.
- ^{xxxvi} Fidler MC, Davidsson L, Zeder C, Hurrell RF., “Erythorbic Acid Is a Potent Enhancer of Nonheme-Iron Absorption,” *Am J Clin Nutr* 2004; 79:99–102., n.d.
- ^{xxxvii} McDowell L.R., Wilkinson N., Madison R., Felix T.L., “Vitamins and Minerals Functioning as Antioxidants with Supplementation Considerations,” *Florida Ruminant Nutrition Symposium. Best Western Gateway Grand; Gainesville, FL, USA: 2007.*, n.d.
- ^{xxxviii} Kennedy T.A., Liebler D.C., “Peroxyl Radical Scavenging by Beta-Carotene in Lipid Bilayers. Effect of Oxygen Partial Pressure,” *J. Biol. Chem.* 1992;267:4658–4663. [PubMed], n.d.
- ^{xxxix} Ramalho A., Padilha P., Saunders C, “Critical Analysis of Brazilian Studies about Vitamin A Deficiency in Maternal Child Group,” *Rev. Paul. Pediatr.* 2008;26:392–399. Doi: 10.1590/S0103-05822008000400014. [Cross Ref], n.d.
- ^{xl} Kelleher S.L., Lönnnerdal B., “Low Vitamin A Intake Affects Milk Iron and Iron Transporters in Rat Mammary Gland and Liver,” *J. Nutr.* 2005;135:27–32. [PubMed], n.d.
- ^{xli} Katz O., Reifen R., Lerner A., “β-Carotene Can Reverse Dysregulation of Iron Protein in an in Vitro Model of Inflammation,” *Immunol. Res.* 2015;61:70–78. Doi: 10.1007/S12026-014-8570-8. [PubMed] [Cross Ref], n.d.
- ^{xlii} Layrisse M, Martinez-Torres C, Roche M., “Effect of Interaction of Various Foods on Iron Absorption,” *Am J Clin Nutr* 1968;21(10):1175–83., n.d.
- ^{xliii} Emery T., “Iron Oxidation by Casein,” *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182(3):1047–52, n.d.
- ^{xliv} Baech SB, Hansen M, Bukhave K, Jensen M, Sorensen SS, Kristensen L, et al., “Nonheme-Iron Absorption from a Phytate-Rich Meal Is Increased by the Addition of Small Amounts of Pork Meat,” *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):173–9., n.d.
- ^{xliv} Pereira, Rute Cândida, Diniz, Alcides da Silva, & Ferreira, Luiz Oscar Cardoso. (2004, “New Findings on Iron Absorption Conditioning Factors.” n.d.
- ^{xlvi} Christides T, Sharp P (2013), “Sugars Increase Non-Heme Iron Bioavailability in Human Epithelial Intestinal and Liver Cells,” *PLOS ONE* 8(12): E83031. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0083031>, n.d.
- ^{xlvi} M. L. Pabón¹ and B. Lönnnerdatz*, “Effects of Type of Fat in the Diet on Iron Bioavailability Assessed in Suckling and Weanling Rats,” 2001.
- ^{xlvi} Susan F. Leitman, “Hemochromatosis: The New Blood Donor,” *ASH Education Program Book* 2013, no. 1 (June 12, 2013): 645–50, <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.645>.
- ^{xlvi} Muckenthaler et al., “A Red Carpet for Iron Metabolism.”
- ¹ Genética Médica, “Hemocromatosis Hereditaria: Cuando El Hierro Es Tóxico,” *Genética Médica* (blog), January 5, 2017, <https://revistageneticamedica.com/2017/01/05/hemocromatosis-hereditaria-rev/>.
- ^{li} “<https://Ghr.Nlm.Nih.Gov/Gene/HFE>,” n.d.
- ^{lii} Médica, “Hemocromatosis Hereditaria.”

Figuras obtenidas de los artículos: Muckenthaler et al., “A Red Carpet for Iron Metabolism.”, Médica, “Hemocromatosis Hereditaria.”